

À PROPOS DE L'AUTEURE

Helene Veillette, M.D., FRCPC

D^{re} Hélène Veillette est dermatologue, professeure agrégée de clinique et cheffe de service au CHU de Québec-Université Laval. Elle pratique, enseigne et multiplie ses implications professionnelles au sein de son département et au-delà.

Elle est chercheuse clinicienne au CR-CHU de Québec et pour Diex Recherche, ainsi que membre de l'Association canadienne de dermatologie et de la Fondation canadienne de l'hidradénite suppurée. En outre, elle est responsable du site Web « BIDermato » (biothérapies et innovations en dermatologie).

La D^{re} Veillette s'intéresse de près à l'hidradénite suppurée, ainsi qu'à l'éducation médicale et aux cas cliniques difficiles. Elle aime le côté humain du traitement des maladies dermatologiques et apprécie le travail d'équipe. Depuis qu'elle exerce, elle a assumé des postes clés. Elle a également été à l'origine de plusieurs initiatives et a contribué avec passion et rigueur à la promotion de sa discipline.

Affiliations:

Professeure agrégée de clinique et cheffe de service au CHU de Québec-Université Laval.

Chercheuse clinicienne, Diex Research Inc.

Chercheuse clinicienne, CHU de Québec-Laval University Research Center

SYNTHÈSE DES EXIGENCES EN MATIÈRE DE SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE POUR LES INHIBITEURS DE JAK

Les inhibiteurs des Janus kinases (JAK), plus communément appelés inhibiteurs de JAK (JAKi), sont une classe de médicaments qui ciblent et bloquent la voie JAK responsable de la transduction de signaux et de l'activation de la transcription (STAT), permettant la régulation des réponses immunitaires et de la prolifération cellulaire¹. La voie JAK-STAT est présente dans de nombreuses cellules immunitaires et amplifie le signal émanant des récepteurs de cytokines à la surface des cellules, pour conduire à l'induction de la transcription d'ARN messagers dans le noyau². Les principaux gènes codant pour les protéines de cette voie ont été identifiés au moyen d'amorces qui ont été utilisées pour amplifier, à partir d'ADN de tissu lymphoïde, un domaine kinase conservé impliqué dans la phosphorylation des résidus tyrosine sur les protéines substrats. Au final, cela a permis la découverte de 4 protéines tyrosine kinases (PTK) apparentées : JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2)².

En juin 2014, le premier JAKi a été approuvé et commercialisé sur le marché canadien pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : le tofacitinib (Xeljanz[®], également indiqué désormais pour le traitement de l'arthrite psoriasique et de la colite ulcéreuse). Depuis, plusieurs autres JAKi ont fait leur entrée dans l'arsenal thérapeutique canadien² pour différentes indications (**tableau 1**).

De nombreuses études sont en cours, qui pourraient conduire à de nouvelles indications pour ces agents, ainsi qu'à l'arrivée de nouveaux JAKi sur le marché³. L'expérience acquise à ce jour avec ces médicaments, tant dans les études pivots que depuis leur commercialisation, nous permet de mieux comprendre l'importance de la surveillance clinique et biologique lors de l'utilisation de ces agents⁴.

Les effets indésirables des JAKi dépendent fortement de leur cible, c'est-à-dire de leur sélectivité à bloquer



Tofacitinib (Xeljanz®)	Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, colite ulcéreuse
Upadacitinib (Rinvoq®)	Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, dermatite atopique modérée ou sévère, spondylarthrite ankylosante, colite ulcéreuse
Abrocitinib (Cibinqo®)	Dermatite atopique modérée ou sévère
Deucravacitinib (Sotyktu™)	Psoriasis en plaques modéré ou sévère
Ruxolitinib (Jakavi®)	Myélofibrose, polycythémie vraie, Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
Fédératinib (Inrebic®)	Myélofibrose
Baricitinib (Olumiant®)	Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 1. Liste des inhibiteurs de JAK approuvés au Canada (en date de janvier 2023; avec l'aimable autorisation de Helene Veillette, MD

l'une des quatre PTK qui composent la famille des JAK. Les infections des voies respiratoires supérieures, l'acné, l'herpès simplex/zona, la cytopénie, l'élévation des taux de lipides et les nausées sont des effets indésirables fréquemment observés avec les JAKi qui inhibent la voie JAK1². La rhinopharyngite, les maux de tête et la diarrhée sont des effets indésirables plus fréquemment observés avec les JAKi qui inhibent la voie TYK2². Enfin, l'inhibition de la voie JAK2, qui est impliquée dans l'hématopoïèse, peut potentialiser les effets indésirables tels que l'anémie et la neutropénie⁵.

Cet article porte sur les exigences en matière de surveillance clinique et biologique relatives à l'utilisation de traitements par des JAKi dans le cadre d'indications dermatologiques. Les principales recommandations sont fondées sur les trois JAKi actuellement approuvés pour une indication dermatologique au Canada, à savoir l'upadacitinib⁶, l'abrocitinib⁷ et le deucravacitinib⁸.

Bien que les monographies de produits constituent une source d'information pour les dermatologues qui souhaitent prescrire un JAKi^{6,7,8}, elles ne reflètent pas les exigences de suivi en situation réelle, telles que généralement observées en dehors du cadre d'un essai clinique. Par conséquent, il est important d'établir des recommandations solides et structurées reposant sur l'expérience pratique du traitement des patients dans un cadre naturel. Il est rappelé aux cliniciens que les patients peuvent avoir des besoins différents en matière de surveillance biologique et de prise en charge de la maladie en fonction de leur état de santé initial, de la présence de comorbidités sous-jacentes, de leur âge et d'autres facteurs connexes.

En résumé, la surveillance clinique et biologique pertinente pour l'utilisation des JAKi actuellement approuvés dans les maladies dermatologiques se présente comme suit (**tableau 2** et **tableau 3**) :

Dépistage et évaluation des risques au avant le traitement
a. Antécédents et examen clinique : antécédents d'infection, de néoplasie, de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire, médicaments concomitants, grossesse éventuelle, allaitement
b. Formule sanguine complète (FSC)
• Nombre absolu de lymphocytes (NAL)
• Nombre absolu de neutrophiles (NAN)
• Hémoglobine (Hb)
c. Enzymes hépatiques (ALAT)
d. Créatinine
e. Bilan lipidique
f. Sérologies : hépatites B et C, VIH (si à risque)
g. Test de dépistage de la tuberculose (p. ex. Quantiferon®)

Tableau 2. Dépistage et évaluation des risques suggérés en début d'étude pour les JAKi approuvés au Canada; avec l'aimable autorisation de Helene Veillette, MD

Surveillance AU COURS DU traitement

À 4 semaines et au plus tard à 12 semaines : FSC (c. à d. NAN, NAL et Hb) et enzymes hépatiques

Au plus tard à 12 semaines : une surveillance des lipides est recommandée; les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à l'hyperlipidémie

La surveillance biologique par la suite repose sur le jugement clinique : un contrôle une ou deux fois par an est probablement suffisant pour la plupart des patients

Pour les femmes en âge de procréer, valider lors du suivi si une grossesse est prévue ou si un allaitement est en cours

Uniquement si des symptômes musculo-squelettiques sont présents : créatine phosphokinase (CPK)

Tableau 3. Exigences suggérées en matière de surveillance continue pour les JAKi approuvés au Canada; avec l'aimable autorisation de Helene Veillette, MD

Situation	Suivi de laboratoire pour les inhibiteurs de Jak						
Avant le tx	FSC Ne pas débiter si: -Lympho $< 0,5 \times 10^9$ -Neutro $< 1 \times 10^9$ -Hb $< 0,8 \times 10^9$ -Plaquettes $< 150 \times 10^3$	ALAT	Bilan lipidique	Sérologies hépatites	Test pour TB	Créat ↓ Cl créat < 60 mL/min ↓ Donner demi-dose	Créat ↓ Cl créat < 30 mL/min → 15 mg die Cl créat > 30 mL/min → Dose standard
À 4 sem, 12 sem, puis environ 2 fois par année (selon jugement du médecin)	FSC ↓ Lymphocytes: $< 0,5 \times 10^9$ → Cesser; $0,5 - 0,8 \times 10^9$ → Répéter dans 4 sem Neutrophiles: $< 1 \times 10^9$ → Cesser; $1 - 1,5 \times 10^9$ → Répéter dans 4 sem Hb: $< 0,8 \times 10^9$ → Cesser Plaquettes: $< 50 \times 10^3$ → Cesser; $50 - 150 \times 10^3$ → Répéter dans 4 sem				ALAT ↓ $\geq 3 \times$ limite sup ↓ cause? Atteinte hépatique médicamenteuse → Cesser Consult gastro?		
À 12 sem	Bilan lipidique → Anormal → Prise en charge selon les lignes directrices						
Seulement si symptômes (douleur musc/ faiblesse, sans étiologie)	CK ↓ $\geq 5 \times$ limite sup ↓ Répéter dans 2 semaines → Persiste? → Cesser						

Figure 1. Algorithme de suivi biologique pour l'utilisation des JAKi au Canada; avec l'aimable autorisation de Helene Veillette, MD
 • S'applique à tous ou... • Spécifique à l'upadacitinib (Rinvoq) • Spécifique à l'abrocitinib (Cibinqo)

Pour faciliter la surveillance biologique relative aux JAKi, un algorithme de surveillance biologique (**figure 1**) a été élaboré par 3 dermatologues canadiens : la Dre Melinda Gooderham, le Dr Mark Kirchhof et l'auteure (H.V.), en s'appuyant sur les monographies des produits^{6,7}, leur expérience personnelle et un consensus d'experts publié précédemment⁵.

Les JAKi sont de nouveaux outils thérapeutiques à notre disposition. Leur utilisation est relativement simple et leur profil d'innocuité est semblable à celui de nombreux médicaments actuellement utilisés dans

les cabinets de dermatologie au Canada. Cela étant, il est important de partager des recommandations actualisées ainsi que l'expérience clinique concernant les paramètres cliniques et biologiques importants, afin de s'assurer que les patients fassent l'objet d'une sélection et d'un suivi appropriés.

Correspondance:

Dr Hélène Veillette

Email: hveillette@hotmail.com

Divulgations des intérêts financiers :

Honoraires de consultation : AbbVie, Janssen, Novartis, Sanofi, Bausch Health, Sun Pharma

Honoraires des conférenciers : Bausch Health, Eli Lilly, LEO Pharma, Janssen, Novartis, Sandoz, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB, Boehringer-Ingelheim

Subventions/Soutien à la recherche : Sanofi, Bellus Health, AnaptysBio, Abbvie, Moderna, Acelyrin

L'auteure souhaite remercier tout particulièrement la Dre Melinda Gooderham et le Dr Mark Kirchhof pour l'aide apportée dans la révision de l'algorithme de surveillance biologique.

Références

1. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-744. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.005
2. M Bohdanowicz. JAK-STAT pathway inhibitors: A new jackpot for dermatology. *Canadian Dermatology Today.* 2022;3(1):39-45.
3. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1615-1627. doi:10.1002/eji.202048922
4. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of jak inhibitors. *The lancet.* 2021;398(10302):803-816.
5. Nash P, Kerschbaumer A, D orner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71-87. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218398
6. Abbvie Canada. Rinvoq, 2022. Available : https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/RINVOQ_PM_FR.pdf [Accessed 09 Oct 2022]
7. Pfizer Canada. Cibinqo, 2022. Available : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202208/CIBINQO_PM_FR_245854_05AUG2022.pdf [Accessed 09 Oct 2022]
8. Bristol-Myers Squibb Canada. SOTYKTU, 2022. Available: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00068437.PDF [Accessed 27 Dec 2022]